

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Januar 2002 (10.01.2002)

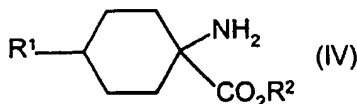
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/02532 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 235/02, C07C 227/24, 229/48 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07115 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juni 2001 (22.06.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 32 587.4 5. Juli 2000 (05.07.2000) DE (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1b, 51519 Odenthal (DE). FISCHER, Reiner [DE/DE]; Nelly-Sachs-Str. 23, 40789 Monheim (DE). GALLENKAMP, Bernd [DE/DE]; Paul-Ehrlich-Str. 13, 42113 Wuppertal (DE). KNOPS, Hans-Joachim [DE/DE]; Köpenicker Str. 35, 40789 Monheim (DE). MULDER, Lubbertus [NL/DE]; Auf dem Gellenkamp 44, 58135 Hagen (DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-ALKOXY CYCLOHEXANE-1 AMINO CARBOXYLIC ACID ESTERS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: 4-ALKOXY-CYCLOHEXAN-1-AMINO-CARBONSÄUREESTER UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel 4-alkoxy cyclohexane-1 amino carboxylic acid esters of formula (IV) wherein R¹ and R² have the designation cited in the description; intermediate products; and a method for the production of said esters. The invention also relates to the use thereof as intermediate products for the synthesis of insecticide, acaricide and herbicide compounds or pharmaceutical active ingredients.

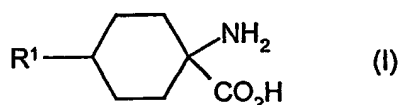
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue 4-Alkoxy-cyclohexan-1-amino-carbonsäureester der Formel (IV), in welcher R¹ und R² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Zwischenprodukte und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Zwischenprodukte zur Synthese von insektiziden, akariziden und herbiziden Verbindungen oder pharmazeutischen Wirkstoffen.

WO 02/02532 A1

4-Alkoxy-cyclohexan-1-amino-carbonsäureester und Verfahren zu ihrer Herstellung

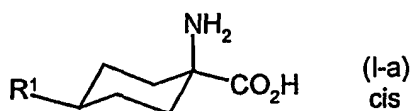
- 5 Die Erfindung betrifft neue 4-Alkoxy-cyclohexan-1-amino-carbonsäureester, Zwischenprodukte und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Zwischenprodukte zur Synthese von insektiziden, akariziden und herbiziden Verbindungen oder pharmazeutischen Wirkstoffen.
- 10 Substituierte cyclische Aminocarbonsäuren sind im allgemeinen nach der Bucherer-Bergs-Synthese oder nach der Strecker-Synthese erhältlich und fallen dabei jeweils in unterschiedlichen Isomerenformen an. So erhält man nach den Bedingungen der Bucherer-Bergs-Synthese bei der Herstellung von substituierten cyclischen Amino-

15



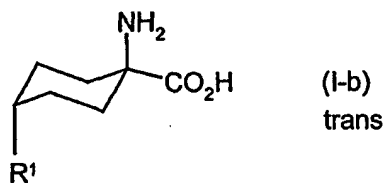
überwiegend das Isomer (I-a),

20



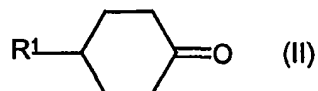
in dem der Rest R^1 und die Aminogruppe cis-ständig angeordnet sind, während nach den Bedingungen der Strecker-Synthese überwiegend das trans-Isomer (I-b)

25

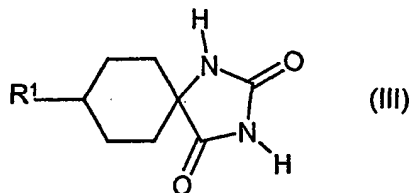


erhalten wird (J. Chem. Soc. 1961, 4372-4379; Chem. Pharm. Bull. 21 (1973) 685-691; Chem. Pharm. Bull. 21 (1973) 2460-2465; Can. J. Chem. 53 (1975) 3339-3350).

Die Bucherer-Bergs-Reaktion wird im allgemeinen derart durchgeführt, dass man ein
5 substituiertes cyclisches Keton der allgemeinen Formel (II)

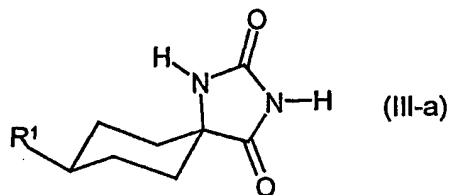


in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch mit Ammoniumcarbonat und
10 einem Alkalicyanid, im allgemeinen Natrium- oder Kaliumcyanid, umgesetzt und das
entstandene Hydantoin der allgemeinen Formel (III)



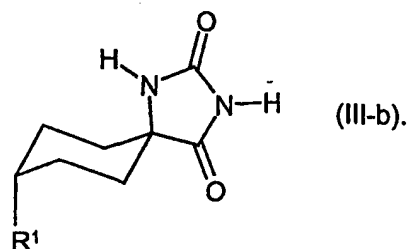
15 isoliert.

Dabei fallen die Hydantoine der allgemeinen Formel (III) üblicherweise als
Gemische der cis-Isomere (III-a)



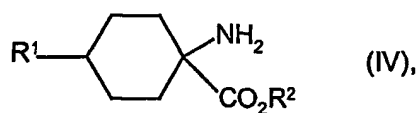
20

und trans-Isomere (III-b) an



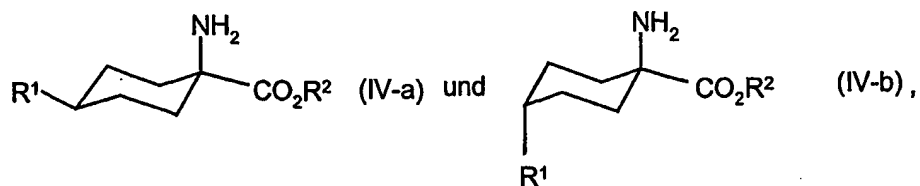
Die Hydantoine der allgemeinen Formel (III) werden anschließend nach bekannten Methoden sauer oder alkalisch zu den substituierten cyclischen Aminocarbonsäuren der allgemeinen Formel (I) verseift.

Die substituierten cyclischen Aminocarbonsäuren der allgemeinen Formel (I) können dann nach bekannten Methoden der organischen Chemie zu den substituierten cyclischen Aminocarbonsäureestern der allgemeinen Formel (IV)



verestert werden.

Es wurden neue Verbindungen der Formeln (IV-a) und (IV-b)



in welcher

R¹ für OR³,

R² für Alkyl und

R³ für Alkyl steht,

gefunden.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IV-a) und (IV-b), in der

R¹ für OR³,

10 R² für C₁-C₆-Alkyl und

R³ für C₁-C₄-Alkyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IV-a) und (IV-b), in der

15

R¹ für OR³,

R² für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl und

20 R³ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder i-Butyl steht.

Für manche Verbindungen (beispielsweise aus EP-A-596298; WO 95/20572, EP-A-668267; WO 95/26954; WO 96/25395; WO 96/35664; WO 97/02243; WO 97/01535; WO 97/36868; WO 98/05638) werden substituierte cyclische Aminocarbonsäureester der allgemeinen Formel (IV) als Vorprodukte benötigt.

25

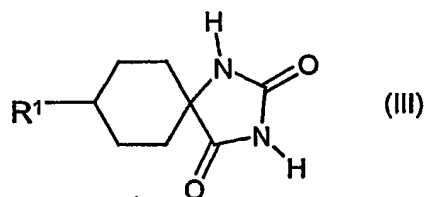
Dabei kann es für bestimmte dieser beispielsweise aus EP-A-596298; WO 95/20572; EP-A-668267; WO 95/26954; WO 96/25395; WO 96/35664; WO 97/02243; WO 97/01535; WO 97/36868; WO 98/05638 bekannt gewordenen Verbindungen vorteilhaft sein, sie unter Verwendung von substituierten cyclischen Aminocarbonsäu-

30

reestern der allgemeinen Formel (IV), in denen das cis-Isomer (IV-a) das alleinige oder zumindest deutlich überwiegende Isomer ist, herzustellen.

Als Lösungsmittel für die Bucherer-Bergs-Reaktion wird im allgemeinen etwa
5 50%iges wässriges Methanol (J. Org. Chem. 53 (1988) 4069-4074) oder etwa
50%iges wässriges Ethanol (J. Chem. Soc. 1961, 4372-4379; Chem. Pharm. Bull. 21
(1973) 685-691; Chem. Pharm. Bull. 21 (1973) 2460-2465; Can. J. Chem. 53 (1975)
3339-3350; Can. J. Chem. 57 (1979) 1456-1461) verwendet. Auch bei Optimie-
rungen der Bucherer-Bergs-Reaktion wurde wässriges Ethanol als Lösungsmittel
10 verwendet (J. Heterocycl. Chem. 21 (1984) 1527-1531). Ein weiteres für die
Bucherer-Bergs-Reaktion bekannt gewordenes Lösungsmittel ist N,N-Dimethylform-
amid (Helv. Chim. Acta 67 (1984) 1291-1297). Die Verwendung dieser Lösungs-
mittel bei der Herstellung der Hydantoine der allgemeinen Formel (III) ergibt jedoch
unbefriedigende Ausbeuten. Außerdem sind die isolierten Produkte durch anorga-
15 nische Anteile stark verunreinigt. Nach zusätzlichen Reinigungsoperationen werden
schließlich Produkte mit stark wechselnden Zusammensetzungen bzgl. der cis- und
trans-Isomeren erhalten, so dass eine konstante Produktqualität nicht gewährleistet
werden kann.

20 Es wurde gefunden, dass man Verbindungen der Formel (III),

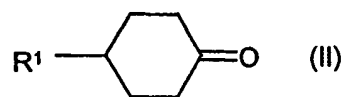


in welcher

25 R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

erhält, indem man Verbindungen der Formel (II)

- 6 -



in welcher

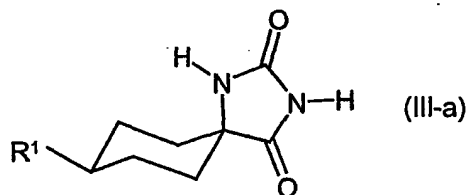
R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

5

mit Ammoniumcarbonat und Alkalicyaniden oder Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in Wasser als Lösungsmittel umgesetzt.

10

Überraschenderweise können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren die Verbindungen der Formel (III) in hoher Ausbeute und Reinheit sowie einem hohen und reproduzierbaren Anteil des cis-Isomeren (III-a)



in welcher

15

R^1 für OR^3 steht,

wobei

20

R^3 für Alkyl steht,

hergestellt werden.

In den allgemeinen Formeln (II), (III) und (III-a) steht der Rest

25

R^1 für OR^3 ,

wobei

R^3 bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

5 Besonders bevorzugt steht R^3 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder i-Butyl.

Ganz besonders bevorzugt steht R^3 für Methyl.

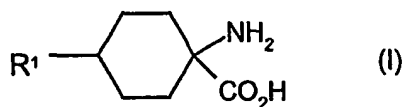
10 Hervorgehoben ist die Verbindung der Formel (III-a), in welcher R^3 für Methyl steht.

Die Verbindungen der Formel (III) und die Isomere der Formel (III-a) und (III-b) sind neu und Gegenstand dieser Erfindung.

15 In der allgemeinen Formel (III-b) hat die Variable R^1 die oben angegebene Bedeutung.

Verbindungen der Formel (III) lassen sich nach bekannten Methoden zu den Verbindungen der Formel (I),

20



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

25

hydrolysieren und anschließend nach bekannten Methoden zu Verbindungen der Formel (IV) verestern.

Als Alkalicyanide können zur Herstellung der Verbindungen der Formel (III) bevorzugt Lithiumcyanid, Natriumcyanid oder Kaliumcyanid eingesetzt werden, besonders bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcyanid.

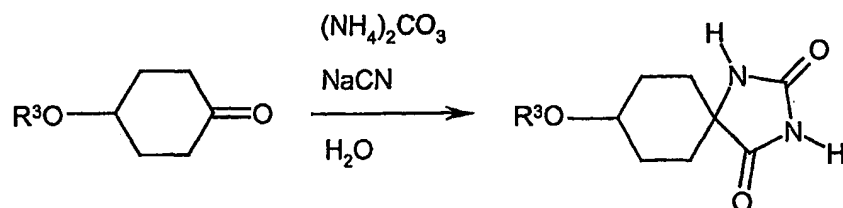
- 5 Die Menge an Alkalicyanid oder TMSCN bezogen auf Keton liegt zwischen 0,9 und 3 Mol pro Mol Keton. Bevorzugt werden Mengen zwischen 1 und 2,5 Mol pro Mol Keton eingesetzt; besonders bevorzugt sind Mengen zwischen 1,1 und 2 Mol Alkalicyanid pro Mol Keton.
- 10 Die Menge an Ammoniumcarbonat beträgt zwischen 0,5 und 7 Mol Ammoniumcarbonat pro Mol Keton. Bevorzugt werden Mengen zwischen 0,8 und 5 Mol pro Mol Keton eingesetzt; besonders bevorzugt sind Mengen zwischen 1 und 5 Mol Ammoniumcarbonat pro Mol Keton.
- 15 Die Reaktionstemperatur des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt zwischen 20 und 100°C; bevorzugt ist ein Temperaturbereich von 30 bis 70°C.

Die Reaktion kann auch bei erhöhtem oder vermindertem Druck durchgeführt werden.

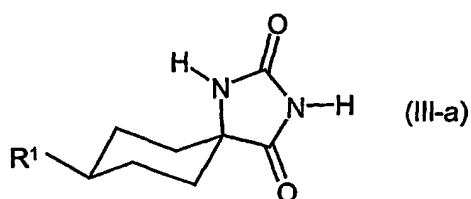
- 20 Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgt in einfacher Weise durch Filtration des Reaktionsgemisches und Trocknen des Filtrerrückstandes. Die Filtration erfolgt bei einer Temperatur zwischen 0 und 40°C, bevorzugt bei einer Temperatur zwischen 15 und 30°C.

- 25 Auf diese Weise werden die gewünschten Hydantoine der Formel (III) in hoher Ausbeute und Reinheit mit einem reproduzierbaren Isomerenverhältnis erhalten.

- 30 Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielhaft durch folgendes Schema veranschaulicht werden:



Ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III-a),



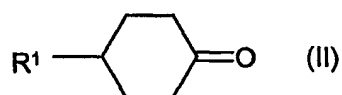
5

in welcher

R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

10

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II),



in welcher

15

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit einem Alkalicyanid und Ammoniumcarbonat in Wasser umsetzt.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (III-a), in welcher

20

R^1 für OR^3 steht,

wobei

R^3 für Methyl steht,

5 dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Methoxycyclohexanon mit einem Alkalicyanid und Ammoniumcarbonat in Wasser umsetzt.

Als Alkalicyanide können Lithiumcyanid, Natriumcyanid oder Kaliumcyanid eingesetzt werden; bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcyanid. Besonders bevorzugt ist
10 Natriumcyanid.

Die Menge an Alkalicyanid bezogen auf die Verbindung der Formel (II) liegt zwischen 0,9 und 3 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (II). Bevorzugt werden Mengen zwischen 0,9 und 2,5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt; besonders bevorzugt sind Mengen zwischen 1 und 2 Mol Alkalicyanid pro Mol
15 der Verbindung der Formel (II).

Gleichzeitig beträgt die Menge an Ammoniumcarbonat zwischen 0,8 und 2 Mol Ammoniumcarbonat pro Mol der Verbindung der Formel (II). Bevorzugt werden
20 Mengen zwischen 1 und 1,8 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt.

Die Menge an Wasser als Lösungsmittel liegt zwischen 500 und 3000 ml Wasser pro Mol der Verbindung der Formel (II); bevorzugt ist eine Menge an Wasser von 1000 bis 2500 ml pro Mol der Verbindung der Formel (II).

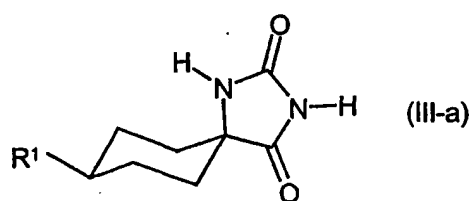
25 Die Reaktionstemperatur des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt zwischen 20 und 100°C; bevorzugt ist ein Temperaturbereich von 30 bis 70°C.

30

Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgt in einfacher Weise durch Filtration des Reaktionsgemisches und Trocknen des Filtrerrückstandes. Die Filtration erfolgt bei einer Temperatur zwischen 0 und 40°C, bevorzugt bei einer Temperatur zwischen 0 und 20°C.

5

Ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Isolierung der Verbindung der Formel (III-a),



10 in welcher

R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (III) (cis/trans-Gemische (III-a)/(III-b)) mit wässrigem Ammoniak behandelt und den ungelöst verbleibenden Feststoff in bekannter Weise isoliert.

15

Die Menge an Ammoniak bezogen auf das im Gemisch vorliegende trans-Isomer der Formel (III-b) liegt zwischen 1 und 30 Mol pro Mol des trans-Isomers der Formel (III-b). Bevorzugt werden Mengen zwischen 4 und 20 Mol pro Mol des trans-Isomers der Formel (III-b) eingesetzt; besonders bevorzugt sind Mengen zwischen 6 und 15 Mol Ammoniak pro Mol des trans-Isomers der Formel (III-b).

20

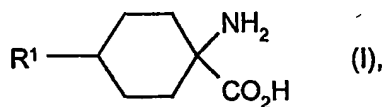
Die Menge an Wasser als Lösungsmittel liegt zwischen 500 und 3000 ml Wasser pro Mol der Verbindung der Formel (III); bevorzugt ist eine Menge an Wasser von 1000 bis 2500 ml pro Mol der Verbindung der Formel (III).

25

Die Temperatur des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt zwischen 0 und 100°C; bevorzugt ist ein Temperaturbereich von 10 bis 60°C.

5 Die Hydantoine der allgemeinen Formel (III) lassen sich nach bekannten Methoden zu den Aminosäuren der allgemeinen Formel (I) hydrolysieren und anschließend nach bekannten Methoden zu Verbindungen der Formel (IV) verestern.

10 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte cyclische Aminocarbonsäuren der allgemeinen Formel (I)



in der

15 R^1 für OR^3 steht,

wobei

20 R^3 für Alkyl, bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl steht.

Die substituierten cyclischen Aminocarbonsäuren der allgemeinen Formel (I) können sowohl als Gemische der cis-Isomeren (I-a) und trans-Isomeren (I-b) vorliegen oder als reine Isomere.

25 Die Verbindungen der Formel (I) sind neu und Gegenstand dieser Erfindung.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

R^1 für OR^3 steht,

30

wobei

R^3 für Methyl oder Ethyl steht.

5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a), in der

R^1 für OR^3 steht,

wobei

10

R^3 für Methyl oder Ethyl steht.

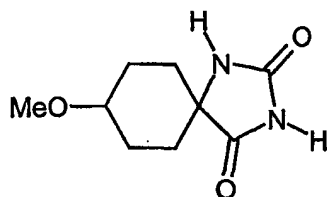
15 Substituierte cyclische Aminocarbonsäuren der Formel (I) bzw. Aminocarbonsäure-
ester der Formel (IV) sind Zwischenprodukte bei der Herstellung anderer Verbindungen, die beispielsweise als Wirkstoffe im Pflanzenschutz oder als pharmazeu-
tische Wirkstoffe Anwendung finden.

20 So ist z.B. aus der EP-A-596 298, WO 95/20572, EP-A-668 267, WO 95/26954, WO
96/25395, WO 96/35664, WO 97/02243, WO 97/01535, WO 97/36868, WO
98/05638 bekannt geworden, dass substituierte cyclische Aminocarbonsäuren zur
Herstellung von substituierten Phenylketoenolen benötigt werden, die als Schädlings-
bekämpfungsmittel und Herbizide Anwendung finden können.

25 Die folgenden Beispiele erläutern den Gegenstand der Erfindung ohne sie in irgend-
einer Weise einzuschränken.

Herstellungsbeispiele

Vergleichsbeispiel 1



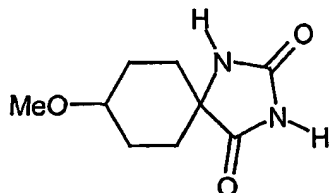
5

- In 110 ml Wasser werden 26,9 g [280 mmol] Ammoniumcarbonat und 5,88 g [120 mmol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend wird eine Lösung von 7,7 g [60 mmol] 4-Methoxy-cyclohexanon in 110 ml Ethanol zugetropft.
- 10 Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt und anschließend vollständig eingeeengt (das cis/trans-Verhältnis beträgt nach HPLC 66:34). Das Rohprodukt wird mit 100 ml 50 %igem wässrigen Ethanol 1 Stunde verrührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt, 1 Stunde bei 0 bis 5°C gerührt und filtriert. Nach Trocknen des Filterrückstandes erhält man 12,07 g Feststoff mit einem Produktgehalt von 57,8 %
- 15 (HPLC gegen Standard), womit sich eine Ausbeute von 58,7 % der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis beträgt 91:9. Die Elementaranalyse ergibt einen Natriumgehalt von 16 %.

Vergleichsbeispiel 2

20

Es wurde vorgegangen wie in Vergleichsbeispiel 1. Nach der Aufarbeitung wurde ein Produkt mit einem cis/trans-Verhältnis von 80:20 erhalten.

Beispiel 1

- 5 In 560 ml Wasser werden 134,6 g [1,4 mol] Ammoniumcarbonat und 29,4 g [0,6 mol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 38,5 g [0,3 mol] 4-Methoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 57,88 g
- 10 Feststoff mit einem Produktgehalt von 93,4% (HPLC gegen Standard), womit sich eine Ausbeute von 90,9% der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis beträgt 71:29. Die Elementaranalyse ergibt einen Natriumgehalt von 1,2 %.

Beispiel 2

- 15 In 560 ml Wasser werden 134,6 g [1,4 mol] Ammoniumcarbonat und 22,05 g [0,45 mol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 38,5 g [0,3 mol] 4-Methoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser
- 20 Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 57,64 g Feststoff mit einem Produktgehalt von 93,7 % (HPLC gegen Standard), womit sich eine Ausbeute von 90,8 % der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis beträgt 72:28. Die Elementaranalyse ergibt einen Natriumgehalt von 1,3 %.

Beispiel 3

In 560 ml Wasser werden 134,6 g [1,4 mol] Ammoniumcarbonat und 16,17 g [0,33 mol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 38,5 g [0,3 mol] 4-Methoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 61,02 g Feststoff mit einem Produktgehalt von 94,1% (HPLC gegen Standard), womit sich eine Ausbeute von 96,5% der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis beträgt 71:29.

10

Beispiel 4

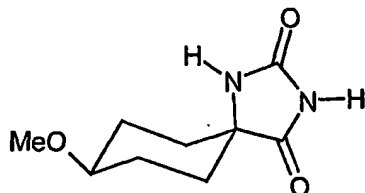
Es wird vorgegangen wie in Beispiel 3. Man erhält 59,54 g Feststoff mit einem Produktgehalt von 93,6 % (HPLC gegen Standard), womit sich eine Ausbeute von 93,7 % der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis beträgt 71:29.

15

Beispiel 5

In 560 ml Wasser werden 134,6 g [1,4 mol] Ammoniumcarbonat und 16,17 g [0,33 mol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 38,5 g [0,3 mol] 4-Methoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 55 bis 60°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt und getrocknet. Man erhält 58,5 g Feststoff mit einem Produktgehalt von 95,4 % (HPLC gegen Standard), womit sich eine Ausbeute von 93,9% der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis beträgt 71:29.

20
25

Beispiel 6

- 5 In 560 ml Wasser werden 43,2 g [0,45 mol] Ammoniumcarbonat und 29,4 g [0,6 mol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 38,5 g [0,3 mol] 4-Methoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 26,4 g
- 10 Feststoff, womit sich eine Ausbeute von 44,4 % der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis ist > 99,7 : 0,3.

Schmelzpunkt: 267-268°C (Sublimation).

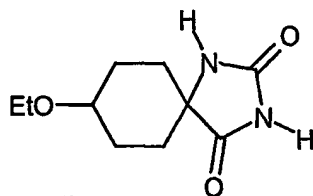
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 1,38 - 1,48 (m; 2H), 1,57 - 1,68 (m; 4H), 1,91 - 1,95 (m; 2H), 3,14 - 3,17 (m; 1H), 3,23 (s; 3H), 8,37 (s; 1H) ppm.

Beispiel 7

- 20 In 560 ml Wasser werden 34,6 g [0,36 mol] Ammoniumcarbonat und 29,4 g [0,6 mol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 38,5 g [0,3 mol] 4-Methoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 18,8 g Fest-
- 25 stoff, womit sich eine Ausbeute von 31,6 % der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis ist 99,4 : 0,6.

Beispiel 8

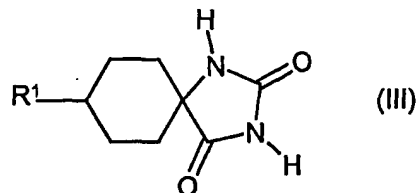
In 560 ml Wasser werden 28,8 g [0,3 mol] Ammoniumcarbonat und 16,2 g [0,33 mol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 38,5 g [0,3 mol] 4-Methoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 15,5 g Feststoff, womit sich eine Ausbeute von 26,1% der Theorie ergibt; das cis/trans-Verhältnis ist 99,2 : 0,8.

Beispiel 9

In 56 ml Wasser werden 13,5 g [140 mmol] Ammoniumcarbonat und 1,62 g [33 mmol] Natriumcyanid vorgelegt. Bei Raumtemperatur beginnend werden 4,3 g [30 mmol] 4-Ethoxy-cyclohexanon zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 55 bis 60°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 5,55 g Feststoff (78,8 % der Theorie); das cis/trans-Verhältnis beträgt 72:28.

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 1,09 (t; 3H, cis), 1,12 (t; 3H, trans), 1,3 - 1,48 (m; 2H, cis + trans), 1,57 - 1,64 (m; 4H, cis + trans), 1,77 - 1,95 (m; 2H, cis + trans), 3,25 - 3,3 (m; 1H, cis + trans), 3,40 (q; 2H, trans), 3,45 (q; 2H, cis), 8,40 (s, br; 1H, cis + trans) ppm.

Als weitere Beispiele der Formel (III)



5 seien genannt:

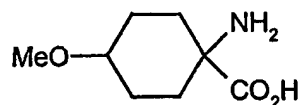
Beispiel 10: $R^1 = O\text{-}^n\text{C}_3\text{H}_7$ Fp. $> 250^\circ\text{C}$ cis/trans = 87/13

Beispiel 11: $R^1 = O\text{-}^n\text{C}_4\text{H}_9$ Fp. $> 250^\circ\text{C}$ cis/trans = 85/15

10

Beispiel 12: $R^1 = O\text{-}^i\text{C}_4\text{H}_9$ Fp. $> 250^\circ\text{C}$ cis/trans = 51/49

Beispiel 13



15

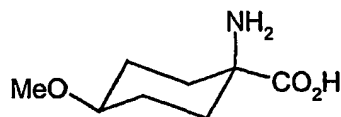
19,8 g [0,1 mol] 4-Methoxycyclohexan-1-spiro-5'-hydantoin (cis/trans-Verhältnis 71:29), 4 g [0,1 mol] Natriumhydroxid und 400 ml Wasser werden in einem Autoklaven 24 Stunden auf 160°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit Salzsäure auf pH 3 gestellt und unter vermindertem Druck weitgehend eingeeengt. Das restliche Wasser wird durch Azeotropdestillation mit Toluol entfernt. Man erhält 29,6 g Feststoff.

Lt. GC/MS (nach Silylierung) liegen noch 3,7% Ausgangsmaterial und 89,3% 4-Methoxycyclohexan-1-amino-carbonsäure vor; das cis/trans-Verhältnis beträgt 70:30.

25

GC/MS(sil.): m/e = 302 (Produkt (zweimal silyliert) - 15), 200 (Basepeak, Produkt (zweimal silyliert) - CO₂SiMe₃), 168 (200 - MeOH).

5 **Beispiel 14**



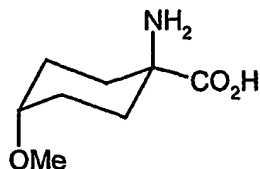
7,9 g [40 mmol] cis-4-Methoxycyclohexan-1-spiro-5'-hydantoin, 160 ml Wasser und
10 1,6 g [40 mmol] Natriumhydroxid werden in einem Autoklaven 24 Stunden auf
160°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit Salzsäure auf pH 3
gestellt und unter vermindertem Druck weitgehend eingeeengt. Das restliche Wasser
wird durch Azeotropdestillation mit Toluol entfernt. Man erhält 11,2 g Feststoff.
Fp. >400°C

15

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 3,17 (m, 1H, CHOCH₃), 3,22 (s, 3H, OCH₃)
ppm.

Beispiel 15

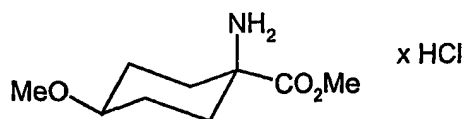
20



1 g [5 mmol] trans-4-Methoxycyclohexan-1-spiro-5'-hydantoin, 20 ml Wasser und
0,2 g [5 mmol] Natriumhydroxid werden in einem Autoklaven 24 Stunden auf 160°C
25 erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit Salzsäure auf pH 3 gestellt
und unter vermindertem Druck weitgehend eingeeengt. Das restliche Wasser wird
durch Azeotropdestillation mit Toluol entfernt.

Man erhält 0,8 g Feststoff.

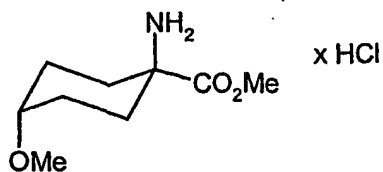
Beispiel 16



6,9 g [40 mmol] cis-4-Methoxycyclohexan-1-aminocarbonsäure werden in 50 ml wasserfreien Methanol suspendiert. Das Gemisch wird kurz bis zum Rückfluss erhitzt und dann auf 0°C abgekühlt. Bei 0 bis 5°C werden 6,9 g [58 mmol] Thionylchlorid zugetropft. Man rührt eine halbe Stunde bei 0 bis 5°C, lässt dann auf Raumtemperatur kommen, erwärmt auf 40°C und rührt über Nacht bei 40°C. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, der Filtrückstand mit 20 ml Methanol gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Methyl-tertiärbutyl-ether verrührt, abgesaugt und der Rückstand getrocknet. Man erhält 5,6 g cis-4-Methoxycyclohexan-1-aminocarbonsäuremethylester-Hydrochlorid (63 % der Theorie).
Fp. 298°C

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 1,64 - 1,80 (m; 4H), 1,88 - 1,96 (m; 4H), 3,23 (s; 3H), 3,29 - 3,32 (m; 1H), 3,76 (s; 3H), 8,67 (s, br; 3H) ppm.

Beispiel 17



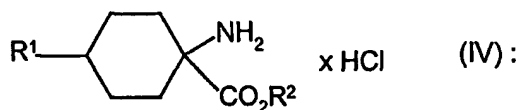
In gleicher Weise wie in Beispiel 12 beschrieben wird trans-4-Methoxycyclohexan-1-aminocarbonsäuremethylester-Hydrochlorid hergestellt.

Fp. 173°C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 185\text{-}2,37$ (4 m, 8H, CH_2),
 3,32 (s, 3H, CHOCH_3), 3,50 ("d", 1H, CHOCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3),
 8,94 (br, 3H, NH_3^+) ppm.

In Analogie zu Beispiel 15 erhält man folgende Aminosäureester der Formel (IV)

10



Beispiel 18: $\text{R}^1 = \text{O-C}_2\text{H}_5$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Fp. > 220°C

15 **Beispiel 19:** $\text{R}^1 = \text{O-}^n\text{C}_3\text{H}_7$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Fp. > 220°C

Beispiel 20: $\text{R}^1 = \text{O-}^n\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Fp. 183°C

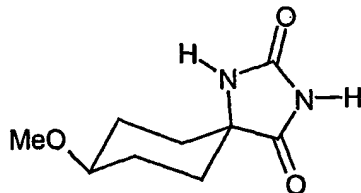
Beispiel 21: $\text{R}^1 = \text{O-}^i\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Fp. 179°C

20

Beispiel 22: $\text{R}^1 = \text{OMe}$ $\text{R}^2 = \text{Et}$ MS(silyl.): m/e = 273 (M^+)

Beispiel 23: $\text{R}^1 = \text{OMe}$ $\text{R}^2 = ^n\text{Bu}$ $^1\text{H-NMR}$
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO): $\delta = 0,88 - 0,92$ (t; 3 H), 1,32 -
 1,41 (m; 2 H), 1,57 - 1,68 (m; 2 H), 1,69 - 2,1 (m; 10 H), 3,23
 25 (s; 3 H), 3,27 - 3,31 (m; 1H), 4,14 - 4,18 (m; 2 H), 8,77 (s, br;
 3 H) ppm.

30

Beispiel 24

- 5 In 86 ml Wasser und 9,8 g 26 %igem Ammoniak werden 10,2 g Verbindung der Formel (III) mit $R^1 = OR^3$, wobei R^3 für Methyl steht (8-Methoxy-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2,4-dion; 97 %ig, cis/trans-Verhältnis = 75 : 25) 4 Stunden bei 55°C verrührt. Das Gemisch wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 5,37 g
- 10 Feststoff; das cis/trans-Verhältnis beträgt 98,3 : 1,7.

Beispiel 25

- Man geht vor wie im Beispiel 24, mit dem Unterschied, daß 4 Stunden bei
- 15 Raumtemperatur gerührt wird. Man erhält 5,03 g Feststoff mit einem cis/trans-Verhältnis von 97,7 : 2,3.

Beispiel 26

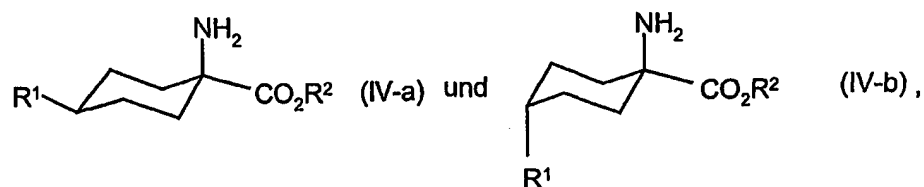
- 20 In 86 ml Wasser und 6,5 g 26 %igem Ammoniak werden 10,2 g Verbindung der Formel (III) mit $R^1 = OR^3$, wobei R^3 für Methyl steht (8-Methoxy-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2,4-dion; 97%ig, cis/trans-Verhältnis = 75 : 25) 4 Stunden bei 55°C verrührt. Das Gemisch wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 5,73 g
- 25 Feststoff; das cis/trans-Verhältnis beträgt 97,3 : 2,7.

Beispiel 27

5 In 17 ml Wasser und 0,69 g 26 %igem Ammoniak werden 10,4 g Verbindung der Formel (III) mit $R^1 = OR^3$, wobei R^3 für Methyl steht (8-Methoxy-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2,4-dion; 95,3 %ig, cis/trans-Verhältnis = 98,2 : 1,8) 4 Stunden bei 55°C verrührt. Das Gemisch wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 9,58 g Feststoff; das cis/trans-Verhältnis ist > 99,7 : 0,3.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formeln (IV-a) und (IV-b)



in welcher

R^1 für OR^3 ,

R^2 für Alkyl und

R^3 für Alkyl steht.

2. Verbindungen der Formeln (IV-a) und (IV-b) gemäß Anspruch 1,

in welcher

R^1 für OR^3 ,

R^2 für C_1 - C_6 -Alkyl und

R^3 für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

3. Verbindungen der Formel (IV-a) und (IV-b) gemäß Anspruch 1,

in welcher

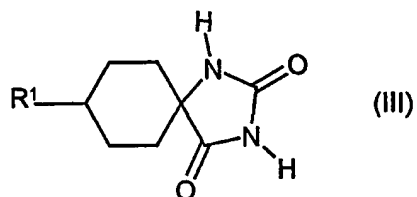
R^1 für OR^3 ,

R^2 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl und

R^3 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-butyl oder i-butyl steht.

5

4. Verbindungen der Formel (III)

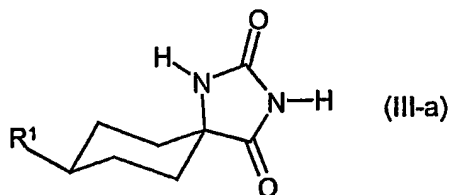


in welcher

10

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat.

5. Verbindungen der Formel (III-a)



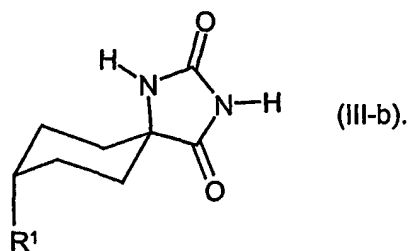
15

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat.

20

6. Verbindungen der Formel (III-b)

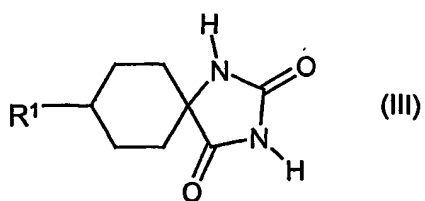


in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat.

5

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III),

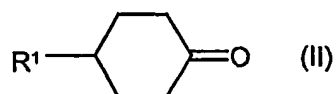


in welcher

10

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



15

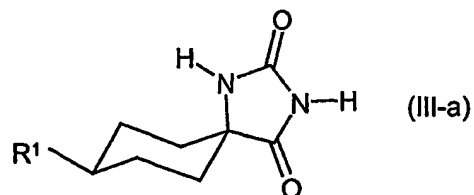
in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

20

mit Ammoniumcarbonat und Alkalicyaniden oder Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in Wasser als Lösungsmittel umgesetzt.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (III-a),

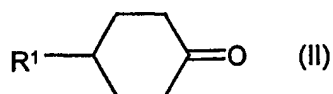


in welcher

5

R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



10

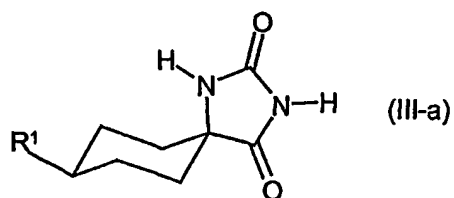
in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

15

mit einem Alkalicyanid und Ammoniumcarbonat in Wasser umgesetzt.

9. Verfahren zur Isolierung von Verbindungen der Formel (III-a)



20

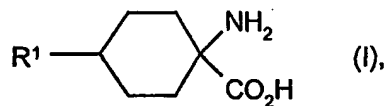
in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (III) mit wässrigem Ammoniak behandelt.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



in der

R^1 für OR^3 steht,

10

wobei

R^3 für Alkyl steht.

15 11. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 9,

in welcher

R^1 für OR^3 steht,

20

wobei

R^3 für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

25 12. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 9,

in welcher

R^1 für OR^3 steht,

30

wobei

R^3 für Methyl oder Ethyl steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC., 01/07115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/02 C07C227/24 C07C229/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 05638 A (ERDELEN CHRISTOPH ; LIEB FOLKER (DE); SCHNEIDER UDO (DE); BAYER AG) 12 February 1998 (1998-02-12) cited in the application Formel (XXXIa) page 56, line 18 -page 57, line 7 examples II-2, II-4, II-8, II-9, II-13, II-14, II-15 ---	10
X	WO 97 17092 A (UNIV EMORY) 15 May 1997 (1997-05-15) page 27 --- -/--	7-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2001

Date of mailing of the international search report

26/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte nal Application No

PCT/EP 01/07115

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MAKI, YOSHIFUMI ET AL: "1-Amino-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylic acid" retrieved from STN Database accession no. 80:3169 XP002180224 abstract -& JP 48 067254 A (MAKI, YOSHIFUMI;MASUGI, TAKASHI) 13 September 1973 (1973-09-13)</p>	7-9
A	<p>MUNDAY L: "AMINO-ACIDS OF THE CYCLOHEXANE SERIES. PART I" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, vol. 190, 1961, pages 4372-4379, XP000938987 cited in the application the whole document</p>	7-9
A	<p>EDWARD J T ET AL: "STEREOCHEMISTRY OF THE BUCHERER-BERGS AND STRECKER REACTIONS OF 4-TERT-BUTYLCYCLOHEXANONE" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, NATIONAL RESEARCH COUNCIL. OTTAWA, CA, vol. 53, 1975, pages 3339-3350, XP000925895 ISSN: 0008-4042 cited in the application the whole document</p>	7-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 1, EP 01/07115

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9805638	A	12-02-1998	DE 19716591 A1	05-03-1998
			AU 726090 B2	02-11-2000
			AU 3770697 A	25-02-1998
			BR 9711024 A	17-08-1999
			CN 1232450 A	20-10-1999
			WO 9805638 A2	12-02-1998
			EP 0915846 A2	19-05-1999
			JP 2000516918 T	19-12-2000
			PL 331585 A1	19-07-1999
			TR 9900239 T2	22-03-1999
			US 6114374 A	05-09-2000
			US 6255342 B1	03-07-2001
			HU 0001833 A2	28-08-2000
WO 9717092	A	15-05-1997	US 5808146 A	15-09-1998
			AU 720738 B2	08-06-2000
			AU 1120497 A	29-05-1997
			CA 2237218 A1	15-05-1997
			EP 0862464 A1	09-09-1998
			JP 2000500442 T	18-01-2000
			WO 9717092 A1	15-05-1997
			US 5817776 A	06-10-1998
JP 48067254	A	13-09-1973	JP 1047156 C	28-05-1981
			JP 55023822 B	25-06-1980

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte des Aktenzeichen

PC., L. 01/07115

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D235/02 C07C227/24 C07C229/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 05638 A (ERDELEN CHRISTOPH ;LIEB FOLKER (DE); SCHNEIDER UDO (DE); BAYER AG) 12. Februar 1998 (1998-02-12) in der Anmeldung erwähnt Formel (XXXIa) Seite 56, Zeile 18 -Seite 57, Zeile 7 Beispiele II-2,II-4,II-8,II-9,II-13,II-14,II-15 ---	10
X	WO 97 17092 A (UNIV EMORY) 15. Mai 1997 (1997-05-15) Seite 27 ----- -/--	7-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

15. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MAKI, YOSHIFUMI ET AL: "1-Amino-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylic acid" retrieved from STN Database accession no. 80:3169 XP002180224 Zusammenfassung -& JP 48 067254 A (MAKI, YOSHIFUMI;MASUGI, TAKASHI) 13. September 1973 (1973-09-13)</p>	7-9
A	<p>MUNDAY L: "AMINO-ACIDS OF THE CYCLOHEXANE SERIES. PART I" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, Bd. 190, 1961, Seiten 4372-4379, XP000938987 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	7-9
A	<p>EDWARD J T ET AL: "STEREOCHEMISTRY OF THE BUCHERER-BERGS AND STRECKER REACTIONS OF 4-TERT-BUTYLCYCLOHEXANONE" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, NATIONAL RESEARCH COUNCIL. OTTAWA, CA, Bd. 53, 1975, Seiten 3339-3350, XP000925895 ISSN: 0008-4042 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	7-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung — die zur selben Patentfamilie gehören

Inte: ales Aktenzeichen

PCI/EP 01/07115

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9805638 A	12-02-1998	DE 19716591 A1	05-03-1998
		AU 726090 B2	02-11-2000
		AU 3770697 A	25-02-1998
		BR 9711024 A	17-08-1999
		CN 1232450 A	20-10-1999
		WO 9805638 A2	12-02-1998
		EP 0915846 A2	19-05-1999
		JP 2000516918 T	19-12-2000
		PL 331585 A1	19-07-1999
		TR 9900239 T2	22-03-1999
		US 6114374 A	05-09-2000
		US 6255342 B1	03-07-2001
		HU 0001833 A2	28-08-2000
WO 9717092 A	15-05-1997	US 5808146 A	15-09-1998
		AU 720738 B2	08-06-2000
		AU 1120497 A	29-05-1997
		CA 2237218 A1	15-05-1997
		EP 0862464 A1	09-09-1998
		JP 2000500442 T	18-01-2000
		WO 9717092 A1	15-05-1997
		US 5817776 A	06-10-1998
JP 48067254 A	13-09-1973	JP 1047156 C	28-05-1981
		JP 55023822 B	25-06-1980